

Envejecimiento, fragilidad y diabetes mellitus: ¿qué tienen en común?

Laura Romera Liébana

Especialista MFyC, Unidad de Atención Domiciliaria Teladoc Health, Barcelona

Ane Urbina Juez

Especialista MFyC, Centro de Salud Sopela, Bizkaia

RESUMEN

Vejez y fragilidad son conceptos entrelazados, pero no sinónimos. El envejecimiento se caracteriza por una pérdida progresiva de la integridad fisiológica, lo que conduce a una función deteriorada y una mayor vulnerabilidad a la muerte. Por otro lado, y aunque la fragilidad se correlaciona con la edad avanzada, esta no es necesariamente determinante para la aparición de este síndrome geriátrico (de la misma manera que otros síndromes geriátricos, tales como la incontinencia de orina, caídas, deterioro cognitivo, depresión, etc., no aparecen en todas las personas mayores por el hecho de ser ancianas). La fragilidad, una entidad que forja vulnerabilidad en quien la padece y es consecuencia del fracaso del complejo equilibrio entre los factores de estrés endógenos y exógenos, expone a la persona a un mayor riesgo de resultados negativos relacionados con la salud: pérdida de funcionalidad, mayor número de ingresos e institucionalización, además de un incremento en la mortalidad. Por un lado, la fragilidad actúa como acelerador del envejecimiento y, por otro lado, la diabetes, con su amplio abanico de manifestaciones, va a acelerar la fragilidad, estando, por tanto, envejecimiento, fragilidad y diabetes, íntimamente ligadas con un efecto perjudicial para la salud.

Palabras clave: fragilidad, envejecimiento, diabetes mellitus, sarcopenia, desnutrición calórica.

Keywords: frailty, aging, diabetes mellitus, sarcopenia, caloric malnutrition.

INTRODUCCIÓN

A priori, los conceptos *envejecimiento* y *fragilidad* en el ser humano podrían tildarse de sinónimos, ya que ambos implican debilitamiento en la función y capacidad reparadora del organismo, así como pérdida de adaptación tanto a su medio interno como al ambiente externo.

Sin embargo, la realidad que los diferencia es otra: el envejecimiento es un proceso biológico universal (nos afecta a todos), deletéreo (conduce inevitablemente a la muerte), gradual (comienza en la concepción), heterogéneo (no todos envejecemos de la misma manera), multifactorial e inevitable de pérdida de la integridad fisiológica dependiente del tiempo¹, mientras que la fragilidad es una condición específica de disminución de la reserva funcional y capacidad adaptativa que puede afectar a algunos individuos (no es, pues, universal) en un momento determinado (en diferentes etapas de la vida), potencialmente reversible, y que no está necesariamente asociada con la edad avanzada, al

afectar también a personas más jóvenes que presentan ciertas condiciones de salud o factores de riesgo subyacentes².

Dicho de otro modo: se puede ser mayor pero no frágil y viceversa, no toda persona frágil es indefectiblemente mayor.

En este sentido, emerge la idea de envejecimiento saludable en contraposición al término fragilidad, de tal manera que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el *envejecimiento saludable* como el proceso de desarrollar y **mantener la capacidad funcional** que permite el bienestar en la edad avanzada³; y se entiende por capacidad funcional el tener las habilidades que permiten a las personas ser y hacer lo que valoran, esto es: satisfacer sus necesidades básicas, aprender, crecer y tomar decisiones, tener movilidad, construir y mantener relaciones, y contribuir a la sociedad⁴. En cambio, la *fragilidad* es fruto de una vulnerabilidad extrema que merma esa capacidad

funcional y predispone a la persona que la padece a más riesgo de muerte, y a una mayor probabilidad de hospitalizaciones, multimorbilidad, institucionalización y discapacidad⁵, la antecala de pérdida de calidad de vida⁶.

Por otro lado, tampoco podemos obviar las características comunes que asocian ambas entidades, y es que la fragilidad suele manifestarse más frecuentemente en la población de edad avanzada; esto se debe a que el transcurso del tiempo se erige como un factor acumulador de estrés oxidativo y precipita cambios moleculares en los múltiples sistemas de nuestro organismo, generando un torrente de inflamación de bajo grado al que se ha bautizado como *inflammaging*⁷. Este estado proinflamatorio parece ser la base fisiopatológica de un envejecimiento anómalo, capaz de producir entonces patologías tales como la propia fragilidad, la diabetes mellitus (DM), el cáncer, la enfermedad cardiovascular y aterogénica, la osteoporosis, la artrosis, la artritis degenerativa y trastornos cognitivos, entre otras muchas⁸.

Precisamente, el trastorno del metabolismo de la glucosa en sus diversas manifestaciones, incluyendo el defecto en la secreción de insulina por el páncreas y la resistencia a la insulina, conduce de forma inexorable a cambios fisiopatológicos celulares como consecuencia de la hiperglucemia tóxica. Este fenómeno explicaría la instauración de alteraciones micro y macroangiopáticas típicas de la diabetes que contribuyen al desarrollo de enfermedades concomitantes asociadas, a su vez, con la edad⁹: hipertensión, enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, y un largo etcétera.

¿Qué provoca que unas u otras personas sean más proclives a presentar esta *inflammaging* y sus proteínas (“inflamasona”), y ello favorezca o potencie la fragilidad? Para entenderlo, vamos a explicar la interrelación del trinomio *envejecimiento – fragilidad – diabetes* a través de sus tres binomios:

BINOMIO ENVEJECIMIENTO-FRAGILIDAD: ¿EDAD CRONOLÓGICA O EDAD BIOLÓGICA?

Consensuar una edad concreta a partir de la cual se establezca el concepto *anciano* (= adulto de edad avanzada) sigue siendo hoy misión imposible. En contraste con la posición de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), que restringe el uso de esta terminología para referirse a individuos mayores de 70 años¹⁰, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera adultos mayores a aquellos de ≥ 65 años¹¹, mientras que la OMS da por hecho que lo son aquellos por encima de 60 años¹². En cambio, otros investigadores fijan este límite

etario con una definición más pragmática pero algo confusa por combinar ambos conceptos a la vez: “tener una edad > 75 años o presentar fragilidad”¹³.

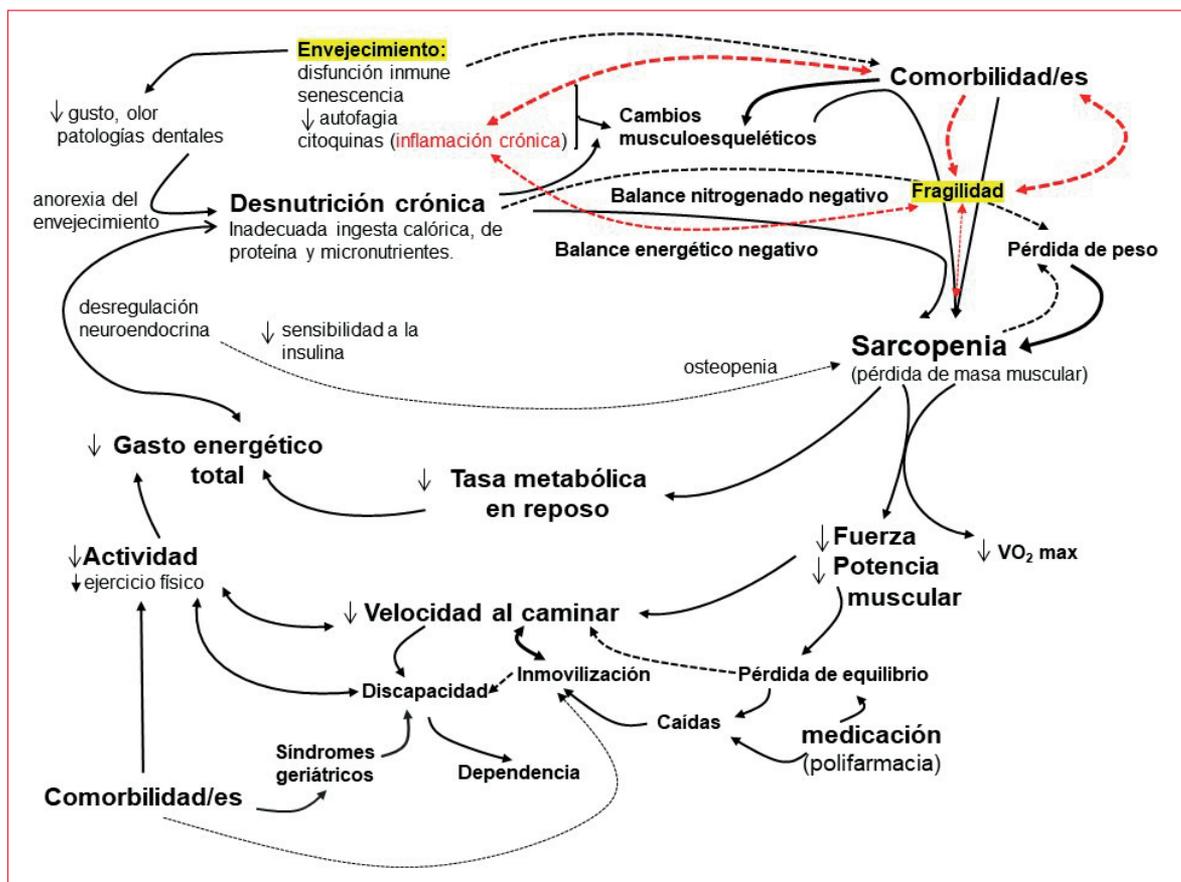
En este punto, conviene aclarar que existe una amplia heterogeneidad en la manera de envejecer; por eso, ya no interesa tanto saber cuántos años tenemos según nuestra fecha de nacimiento (**edad cronológica**, la que marca nuestro carnet de identidad), sino la edad real de nuestros tejidos, y esta la marca el estado de “salud” de nuestras células y las estructuras que le dan soporte, es decir, nuestra **edad biológica**. No tiene sentido, pues, marcar una frontera numérica de años, sino averiguar cuán rápido se van acortando nuestros telómeros en cada uno de nosotros y si podemos hacer algo para ralentizarlo. Y en este aspecto, tan importante es evitar el conjunto de noxas internas y externas (microambiente y medioambiente, respectivamente) a las que estamos sometidos a lo largo de nuestra vida, como que funcionen adecuadamente los mecanismos reparadores, ya sea eliminando productos de deshecho o reciclandolos¹⁴. Respecto a lo primero, se puede cuidar a través de la prevención y adquisición de estilos de vida saludables, si bien la segunda parte está mucho más sujeta a nuestra genética, de ahí el “frágil” equilibrio entre entorno, genética y epigenética, actores que desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de una buena salud.

En la fragilidad, los mecanismos regenerativos se vuelven defectuosos precipitadamente por la *inflammaging* basal, muchas veces desencadenada por las comorbilidades preexistentes. Si en el envejecimiento fisiológico predomina la senescencia y la autofagia celular como intento de reparación, en la fragilidad domina la apoptosis¹⁵.

Los dos elementos príncipes que comparten el envejecimiento y la fragilidad son la **sarcopenia** y la **pérdida de peso** (Figura 1). Ambas alteraciones, que pueden coexistir, son especialmente patentes cuando se desencadena la fragilidad, que se convierte entonces en su gran impulsora. Resultan tan cruciales en la caracterización de la fragilidad que se han convertido en dos de los cinco criterios del modelo teórico de la fragilidad física establecida por Fried *et al.*¹⁶, y del que se hace mención en el siguiente artículo de este suplemento.

La **sarcopenia** abarca dos nociones: pérdida de masa muscular “magra” y deterioro de función muscular. En la fragilidad, al producirse una disminución en la proporción de fibras de contracción rápida (respecto a las lentas) en los músculos esqueléticos, su función clave—que es la de imprimir velocidad y fuerza al movimiento y estabilizar posturas—decae; de ahí que la potencia muscular se vea comprometida y haya más riesgo de desequilibrio y caídas¹⁷ o se produzca una reducción de fuerza del apretón de mano (dinapenia)¹⁶, por ejemplo.

Figura 1. Elementos compartidos del binomio envejecimiento-fragilidad.



VO₂ max: consumo máximo de oxígeno o capacidad aeróbica; es la manera más eficaz de medir la capacidad aeróbica de un individuo. Cuanto mayor sea el VO₂ max, mayor será la capacidad cardiovascular.

Fuente: Modificada y adaptada del diagrama Ciclo de la fragilidad de Fried *et al.* (2001)¹⁶.

Por otro lado, la fragilidad puede producir la **pérdida de peso** relacionada no solo con la disminución de masa muscular sino con un complejo proceso de *desnutrición crónica por anorexia del mayor*, más o menos larvada¹⁸.

La presencia de uno o de los dos procesos mencionados desencadena una serie de fenotipos metabólicos de fragilidad que desarrollaremos en el binomio *fragilidad-diabetes*.

BINOMIO ENVEJECIMIENTO-DIABETES: EL PEZ QUE SE MUERDE LA COLA

De lo que no hay duda es del incremento exponencial de la prevalencia tanto de la edad avanzada (sea cual sea el punto de corte que se establezca artificialmente) como de la diabetes a

nivel mundial, lo cual es ya un indicativo de que ambas condiciones se interrelacionan¹⁹.

La proporción de personas envejecidas (considerándolas a partir de los 65 años) en el mundo ha pasado del 5,1% en 1950 al 8,3% en 2015²⁰. En España, siguiendo con este corte de edad sobre el total de nuestra población, hemos pasado del 17% en 2003 al 20% en 2022, y se proyecta que para 2040 alcancemos el 25,6% de “ancianos”, superando así a Japón, el país más longevo en la actualidad²¹.

Por su lado, la DM se incrementa marcadamente con el paso del tiempo, en especial a partir de los 65 años. A nivel global, alcanza su pico de prevalencia (22%) entre los 75-79 años²². En el territorio español, la prevalencia de DM tipo 2 (DM2) alcanza el 26%²³ y, en > 75 años la cifra llega a ser del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres²⁴.

Envejecimiento, fragilidad y diabetes mellitus: ¿qué tienen en común?

Tabla 1. Principales cambios fisiopatológicos asociados al envejecimiento y al envejecimiento con diabetes mellitus en el cuerpo humano.

Órgano y/o sistema	Cambios por envejecimiento	Cambios específicos por DM
Cambios en la composición corporal	<p>↓ Volumen corporal de agua. ↓ Masa muscular magra. ↓ Requerimientos energéticos diarios.</p>	<p>Alteración de la distribución de la grasa corporal: ↑ Grasa abdominal +/- visceral +/- interfibras musculares y tejido conectivo +/- subcutánea. (= obesidad sarcopénica)</p>
Sistema cardiovascular	<p>Remodelación vascular: ↑ Grosor de la capa íntima arterial. ↑ Rigidez vascular.</p> <p>Presión arterial: ↓ Alteración en la regulación del tono vascular. ↑ Producción de NO. ↑ PA sistólica. ↓ PA diastólica. ↑ Poscarga.</p> <p>Cardíacos: ↓ Frecuencia cardíaca máxima. ↓ Gasto cardíaco en esfuerzo.</p>	<p>Alteraciones funcionales plaquetarias: ↓ Disminución de producción de NO. ↑ Activación de la vía del aa. ↑ Síntesis y secreción del txa₂ ↑ Hidrólisis del pi: • Alteración de la homeostasis del calcio y magnesio. • Disminución del receptor de PGI₂.</p> <p>↓ Disminución en la permeabilidad de la membrana. ↑ Aumento de la expresión de los receptores GPIb y GPIIb/IIIa.</p> <p style="text-align: center;">↑ Aumento del estrés oxidativo + ↑ Riesgo trombótico + ↑ Ateromatosis = ↑ Alteración de la fx endotelial.</p> <p>Alteraciones cardíacas: ↑ IC. ↑ de ERO → hipoxia neuronal de los nervios sensitivos primarios → neuropatía.</p>
Aparato respiratorio	<p>↓ Movimiento ciliar del epitelio bronquial. ↓ Reflejo tusígeno. ↓ Percepción de disnea. ↓ Distensibilidad pulmonar. ↓ FEV1 y FVC (30 ml/año en promedio). ↓ Presión parcial de oxígeno arterial.</p>	<p>↓ FEV1 y FVC (>30 ml/año en promedio). ↑ Asociación a déficit de alfa-1-antitripsina.</p>
Sistema nervioso	<p>Central: ↓ Peso y volumen de predominio frontal. ↓ Número de neuronas y sinapsis en la sustancia gris.</p> <p>Cognición: ↓ Velocidad de procesamiento de información y respuesta. ↓ Ejecución de operaciones mentales y preceptuales.</p> <p>Periférico: ↓ Velocidad de conducción nerviosa. ↓ Número de placas neuromusculares.</p> <p>Autónomo: ↑ Niveles plasmáticos de NA. ↓ Expresión de receptores cardíacos y vasculares para NA.</p>	<p>↓ Pericitos intramurales microvasculares de la retina → retinopatía diabética.</p> <p>↑ Lesiones de la microcirculación → mayor asociación a demencia vascular.</p> <p>↑ Depósitos de la proteína β-amiloide → formación de ovillos neurofibrilares, similar a la EA.</p> <p>↑ Recaptación de serotonina y NA → mayor asociación a depresión.</p> <p>Anomalías de la señalización celular: ↑ Diacilglicerol. ↑ Proteína quinasa C. Desregulación del canal de Na⁺. ↑ Desmielinización → polineuropatía.</p>

Órgano y/o sistema	Cambios por envejecimiento	Cambios específicos por DM
Riñón	<p>↓ Masa renal a expensas de la corteza. ↓ Flujo sanguíneo renal (10% por década después de los 50 años). ↓ Depuración de creatinina (1 ml/min/año después de los 50 años).</p>	<p>↑ Hiperfiltración + Estimulación de factores de crecimiento y citocinas = Nefropatía diabética.</p>
Aparato digestivo	<p>↓ Producción de saliva (solo afecta al 25% de los adultos mayores). ↓ Vaciamiento gástrico. ↓ Secreción de pepsina y ácido clorhídrico. ↓ Enzimas microsomales hepáticas (citocromo P450 CYP3A). ↓ Fase I (oxidativa del metabolismo hepático).</p>	<p>↓ VIP + ↓ CGRP = Disminución del peristaltismo → Mayor asociación a gastroparesia diabética.</p> <p>↓ GLP-1 + ↓ GIP = ↓ Efecto incretina</p>
Sistema endocrinológico	<p>Disminución de la masa y producción hormonal de las glándulas: ↑ PTH, ↓ vitamina D. ↓ Magnesio → aumento del riesgo de diabetes. ↓ Calcitonina: mayor riesgo de osteoporosis. ↓ TSH: mayor riesgo de hipotiroidismo. ↑ Cortisol y aldosterona: ↑ TA. ↓ HGH. ↓ Insulina y ↓ IGF-I → aumento del riesgo de diabetes. ↓ DHEA, ↓ estradiol, ↓ testosterona.</p>	<p>Alteración del metabolismo de la glucosa: ↓ Células β pancreáticas: ↓ secreción de la insulina. ↑ de AVP y coceptina: ↑ resistencia a la insulina. ↓ Magnesio → ↑ resistencia a la insulina, ↑ riesgo de desarrollo de retinopatía, nefropatía y pie diabético. ↑ Lipólisis ↑ Gluconeogénesis. ↓ IGF-I. ↓ Adiponectina. ↑ Leptina.</p> <p>En general, ↑ GBA. ↑ Hiperglicemia mantenida: ↑ Sorbitol → ↑ agua y ↑ proteínas acumuladas intracristalino → predisposición a cataratas.</p>
Sistema inmunológico e inflamatorio	<p>Inmunosenescencia: Involución del timo: ↓ Linfocitos T. ↓ Linfocitos B ↑ Células NK. ↑ IL (IL-1, IL-2, IL-6) ↑ TNFα ↑ IFNα</p>	<p>↑↑ Citoquinas proinflamatorias → ↑ asociación a infecciones agudas (↑ infección de orina, virasis, candidiasis, sobreinfección respiratoria, etc.).</p>

DM: diabetes mellitus; NO: óxido nítrico; PA: presión arterial; AA: ácido araquidónico; TxA₂: tromboxano; PI: fosfatidil-inositol; PGI₂: prostaciclina; fx: función; IC: insuficiencia cardíaca; ERO: especies reactivas de oxígeno; EA: enfermedad de Alzheimer; NA: noradrenalina; VIP: péptido intestinal vasoactivo; CGRP: proteínas relacionadas con calcitonina G; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; PTH: parathormona; TSH: hormona estimulante de la tiroides; HGH: hormona del crecimiento humano; IGF-I: factor de crecimiento insulínico tipo I; AVP: hormona vasopresina arginina; GBA: glucemia basal alterada; DHEA: dehidroepiandrosterona; NK: *natural killer*; IL: interleuquinas; TNFα: factor de necrosis tumoral; IFNα: interferón alfa.

Fuente: Elaboración propia.

Es fácil deducir que debe haber elementos comunes compartidos que interconecten el envejecimiento con la DM, tal y como se recoge en la Tabla 1.

La etiología de la DM en las personas mayores suele ser multifactorial: la genética, otras comorbilidades y algunos de sus tratamientos predisponentes a la aparición de diabetes y/o los determinantes socioeconómicos relacionados con la edad y la nutrición, entre algunos de sus posibles nexos²⁵.

El envejecimiento fisiológico causa alteración en la homeostasis de la glucosa como, por ejemplo, la disminución de la capacidad inicial de las células β pancreáticas para secretar insulina; esto se traduce en un aumento gradual de los niveles de glucosa en ayunas, estimado entre el 1 y el 2%, por cada década²⁵. A parte, la preexistencia de prediabetes y diabetes amplifica en gran medida un envejecimiento acelerado y sus complicaciones en el adulto mayor²⁶, conduciéndolo más rápidamente hacia la discapacidad²⁷.

BINOMIO FRAGILIDAD-DIABETES: ¿QUÉ ES ANTES, EL HUEVO O LA GALLINA?

Si ya resulta complicado definir la fragilidad, tan dinámica y heterogénea como el propio envejecimiento, añadir a la ecuación el amplio espectro metabólico que supone la diabetes es sumergirse en un desafío.

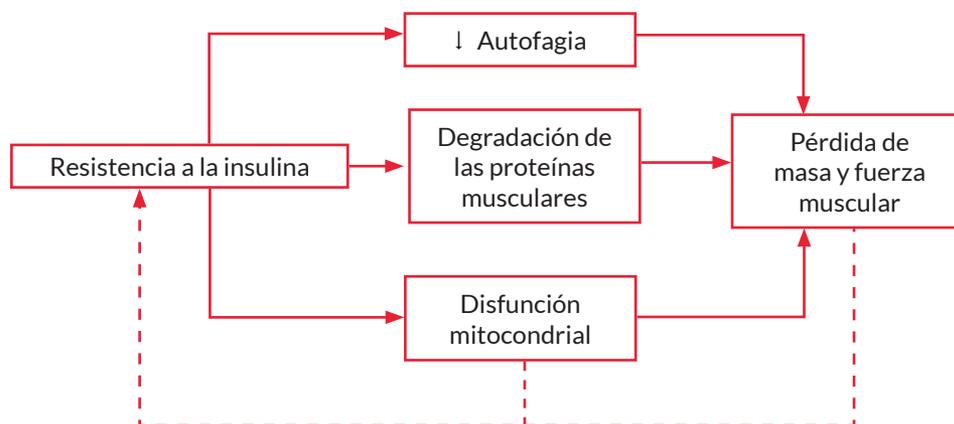
La fragilidad debida a la hiperglucemia persistente podría atribuirse a la disfunción mitocondrial del músculo esquelético (por inflamación y estrés oxidativo) y al daño microvascular que conducen a la sarcopenia²⁸ (figura 2). Diversos estudios corroboran que la DM predispone a la fragilidad en las personas de edad avanzada en cuanto a sus efectos debilitadores en el sistema musculoesquelético²⁹: a mayor duración de la DM, mayor deterioro de la función y masa muscular medidas por la fuerza cuadricepsital³⁰ y una marcha más lenta en adultos ≥ 65 años³¹. Además, hasta el 28% de las personas con DM necesitan ayuda con las actividades de la vida diaria (en comparación con el 16% en las personas sin DM)³².

A su vez, otras comorbilidades derivadas de la diabetes pueden contribuir al desarrollo y perpetuación de la fragilidad³³.

Del otro lado, la hipoglucemia producida por agentes anti-diabéticos puede aumentar, a su vez, el riesgo de fragilidad al inducir lesiones cerebrales subclínicas menores reiterativas, o bien, caídas y fracturas recurrentes que, con el tiempo, pueden conducir a un deterioro funcional³⁴.

Por otra parte, si la fragilidad puede conllevar directamente al desarrollo de DM se desconoce con exactitud, aunque estudios recientes sugieren que sí está asociada con la aparición de DM2 en personas mayores que viven en la comunidad (≥ 65 años)³⁵, probablemente en relación con el efecto de la fragilidad en el músculo durante el envejecimiento³⁶.

Figura 2. Ciclo de la pérdida muscular acelerada en la DM2 que conduce a la fragilidad.



Explicación: la presencia de resistencia a la insulina en la DM2 provoca disminución de la autofagia, degradación de proteínas musculares y disfunción mitocondrial (líneas continuas), procesos que conducen a la pérdida de masa y/o fuerza muscular. Se crea un ciclo en el que la pérdida de esta masa reduce superficie efectiva para el transporte de la glucosa a través de las membranas celulares y posibilita la exacerbación de la resistencia a la insulina (línea punteada). La progresión de la disfunción mitocondrial empeora todavía más la resistencia a la insulina, lo que sigue resultando en una pérdida acelerada de músculo, recomenzando el ciclo.

Fuente: Adaptado de Kalyani *et al.*³²

De la misma manera que sucede con el envejecimiento, la fragilidad no es un fenómeno homogéneo, y menos en presencia de las distintas expresiones de la diabetes. De aquí se desprenden dos tipos principales de fenotipos metabólicos como expresión de los dos extremos de un abanico glucémico y estructura corporal:

- El *fenotipo frágil de desnutrición anoréxica* (DA) con pérdida significativa de masa muscular y resistencia a la insulina reducida en un extremo del espectro.
- El *fenotipo frágil de sarcopenia obesa* (SO) con aumento de la grasa visceral y resistencia a la insulina en el otro²⁸ (Figura 3).

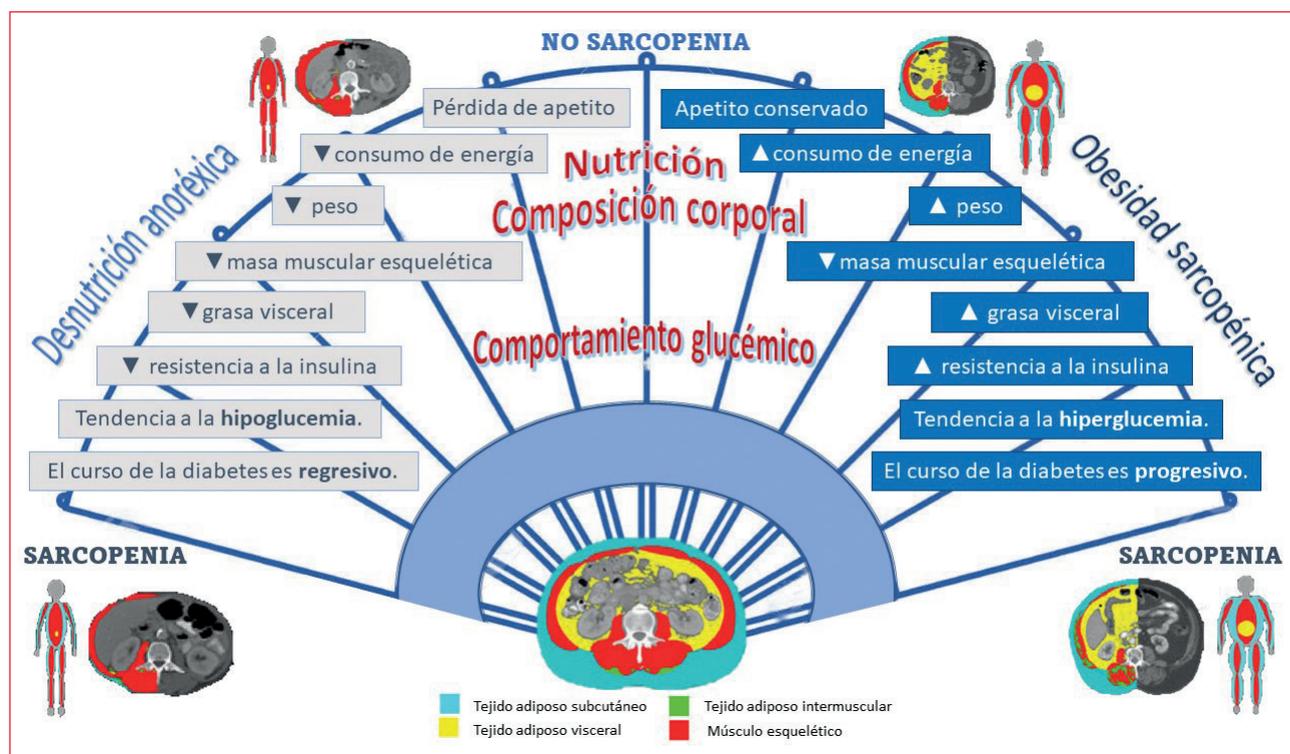
CONCLUSIÓN DEL TRINOMIO ENVEJECIMIENTO-FRAGILIDAD-DIABETES

Nos encontramos en un contexto mundial de envejecimiento occidental. Huelga decir que, en 2040 y si los pronósticos no fallan, España será el país más longevo del mundo. Por ende, y

aunque la fragilidad no es una condición exclusiva del adulto mayor, cabe esperar estadísticamente que el incremento paulatino en la edad media poblacional conlleve un **aumento en la prevalencia e incidencia de fragilidad**. Actualmente su prevalencia global en mayores de 65 años oscila entre el 10 y el 25 %, porcentaje que tiende a aumentar en rangos etarios más altos³⁷. Este hecho la convierte en una verdadera emergencia social, fundamentalmente en presencia de determinadas patologías, como la diabetes, que favorecen su desarrollo. Es por ello que su diagnóstico precoz y abordaje integral son clave si queremos disminuir los devastadores efectos adversos en salud que de ella se derivan.

En definitiva, *la prediabetes es a la diabetes lo que la fragilidad a la discapacidad*. Con este aforismo de cuño propio queremos resaltar la importancia de identificar y abordar tanto la prediabetes como la fragilidad a tiempo, ya que su detección y manejo adecuado pueden prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

Figura 3. Fenotipos metabólicos en personas frágiles con diabetes.



Fuente: Adaptado de Kalyani *et al.*³²

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194-217.
2. Fedarko NS. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011 Feb;27(1):27-37.
3. World Health Organization (2017). WHO clinical consortium on healthy ageing: topic focus: frailty and intrinsic capacity: report of consortium meeting, 1-2 December 2016 in Geneva, Switzerland. World Health Organization.
4. Michel JP, Sadana R. "Healthy Aging" Concepts and Measures. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jun 1;18(6):460-464.
5. Kojima G. Frailty Defined by FRAIL Scale as a Predictor of Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Jun;19(6):480-483.
6. O'Donovan MR, Sezgin D, Liew A, O'Caomh R. Burden of disease, disability-adjusted life years and frailty prevalence. *QJM*. 2019 Apr 1;112(4):261-267.
7. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9.
8. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1035:104-16.
9. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Apr;31(4):287-295.
10. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):538-40.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S195-S207.
12. WHO. 1st world report on ageing and health. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/> (consultado el 10 de mayo de 2023).
13. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, Miranda C, Ena J. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018 Mar;218(2):74-88.
14. Bürkle A. Mechanisms of ageing. *Eye (Lond)*. 2001 Jun;15(Pt 3):371-5.
15. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Sep 1;72(9):1218-1225.
16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al., Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:146-156.
17. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* 2013;42:145-150.
18. de Sire A, Ferrillo M, Lippi L, Agostini F, de Sire R, Ferrara PE, et al. Sarcopenic Dysphagia, Malnutrition, and Oral Frailty in Elderly: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2022 Feb 25;14(5):982.
19. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19:93-6.
20. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP.241.
21. Datos de la Pirámide de la población empadronada en España. Estadística del Padrón Continuo. Datos definitivos 01/01/2022. Publicado: 24/01/2023. Instituto Nacional de Estadística (INE). 2023. España.
22. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108078.
23. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
24. Formiga F, Pérez-Maraver M. La diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Es básico saber cómo individualizar [Diabetes mellitus type 2 in the elderly. It is essential to know how to personalise the management]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Feb 4;142(3):114-5.
25. Meneilly GS, Elahi D. Metabolic alterations in middle-aged and elderly lean patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1498-9.
26. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care* 2010;33:1055-60.
27. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults--present status and future implications. *Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):563-75.
28. Sinclair AJ, Pennells D, Abdelhafiz AH. Hypoglycaemic therapy in frail older people with type 2 diabetes mellitus—a choice determined by metabolic phenotype. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Sep;34(9):1949-1967.
29. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, Izquierdo M, Rodríguez Manas L, Bourdel-Marchasson I, Morley JE, Munshi M, Woo J, Vellas B. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *J Frailty Aging*. 2018;7(1):10-20.
30. Kalyani RR, Tra Y, Yeh H-C, Egan JM, Ferrucci L, Brancati FL. Quadriceps strength, quadriceps power, and gait speed in older U.S. adults with diabetes mellitus: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:769-75.

31. García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillon P, López-García E, Rodríguez-Manas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(9):748-54.
32. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Oct;2(10):819-29.
33. Munshi MN, Meneilly GS, Rodríguez-Mañas L, Close KL, Conlin PR, Cukierman-Yaffe T, et al. Diabetes in ageing: pathways for developing the evidence base for clinical guidance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):855-67.
34. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Manas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people—a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis*. 2015;10:156-67.
35. Veronese N, Stubbs B, Fontana L, Trevisan C, Bolzetta F, De Rui M, et al. Frailty Is Associated with an Increased Risk of Incident Type 2 Diabetes in the Elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Oct 1;17(10):902-7.
36. Jang HC. Sarcopenia, Frailty, and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Metab J*. 2016 Jun;40(3):182-9.
37. O’Caoimh R, Sezgin D, O’Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, Liew A. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age Ageing*. 2021 Jan 8;50(1):96-104.